

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 août 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/068141 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/00441

(22) Date de dépôt international :
10 février 2003 (10.02.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/01967 15 février 2002 (15.02.2002) FR

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : SE-
DERMA [FR/FR]; 29 rue du Chemin Vert - BP 33,
F-78612 Le Perray-en-Yvelines CEDEX (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (*pour US seulement*) : LINTNER,
Karl [FR/FR]; 69 rue de l'Assomption, F-75016 Paris
(FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH ARE USED TO REDUCE BAGS AND
CIRCLES UNDER THE EYES

(54) Titre : COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES POUR DIMINUER LES POCHES ET
CERNES SOUS LES YEUX.

(57) Abstract: The invention relates to novel cosmetic or dermopharmaceutical compositions for topical use which are used to prevent the symptoms of cutaneous slackening and, more specifically, to treat the visible signs of ageing and fatigue, such as bags and circles under the eyes. The inventive compositions comprise, in a cosmetically-acceptable medium, a combination of at least two, and preferably three, components selected from: a) hesperidin or the derivatives thereof; b) A.C.E. enzyme inhibitor dipeptides; and c) oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH, wherein (AA)_n is a peptide chain and (AA) is any amino acid or any derivative of any amino acid, n is included between 1 and 3, and R₂ = H or an alkyl chain having a carbon length of between C₂ and C₂₂.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à usage topique pour prévenir les symptômes du relâchement cutané, plus particulièrement destinées au traitement des signes visibles du vieillissement et de la fatigue, notamment les "poches" et "cernes" sous les yeux, qui contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, une combinaison d'au moins deux, préférentiellement des trois de composants choisis parmi a) l'héspéridine ou les dérivés de l'héspéridine, b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. et c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où "n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.

WO 03/068141 A2

TITRE Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour
diminuer les poches et cernes sous les yeux

La présente invention concerne de nouvelles compositions cosmétiques ou
dermopharmaceutiques à usage topique pour prévenir les symptômes du
relâchement cutané, plus particulièrement destinées au traitement des
signes visibles du vieillissement et de la fatigue, notamment les « poches »
et « cernes » sous les yeux, qui contiennent, dans un support
cosmétiquement acceptable, une combinaison d'au moins deux,
préférentiellement des trois de composants choisis parmi

- a) l'hespéridine ou les dérivés de l'hespéridine,
- b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E (angiotensine
converting enzyme EC 3.4.15.1), en particulier choisis
parmi ceux possédant la séquence H-Val-Trp-OR₁, H-
Val-Tyr-OR₁, H-His-Tyr-OR₁, H-Arg-Phe-OR₁, H-Tyr-Trp-
OR₁, avec R₁ = H ou une chaîne alkyle de C₁ à C₂₄,
préférentiellement soit C₁ à C₃, soit C₁₄ à C₁₈ ou R₁ = NR₂R₃
avec R₂R₃ étant indépendamment l'un de l'autre = H ou
une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone,
préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone et
- c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une
chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé
ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où
"n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle
de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.

Notre peau est la première image que chacun de nous offre au regard des
autres. De tout temps, son aspect a été un sujet de préoccupation.

La connaissance actuelle de sa physiologie permet maintenant de
proposer des solutions cosmétiques aux différents dysfonctionnements

induits par les agressions extérieures ou par le vieillissement. Beaucoup de choses restent pourtant inconnues, mal comprises et mal maîtrisées.

Il en est ainsi, par exemple, du symptôme appelé communément « poches sous les yeux », « les yeux gonflés », (« puffy eyes » en Anglais). Cette condition de la peau sous les yeux, caractérisée par un certain gonflement, souvent des irritations, une peau flasque, des rougeurs, n'a pas une étiologie bien définie, bien décrite dans la littérature.

Si dans certains cas l'hypothyroïdisme est évoqué, dans d'autres on établit une connexion entre les phénomènes d'allergie qui conduirait à des rhinites, une rétention d'eau dans la partie du visage (nez, yeux, sinus et alentours). La fatigue, la fumée (chez les fumeurs) excessive et les phénomènes d'irritation cutanée associés contribuent également à l'apparition des « poches ». Un aperçu global de la littérature sur le sujet fait apparaître les connexions entre inflammation, œdème et rétention d'eau/balance sodique, drainage lymphatique perturbé et insuffisance veineuse couplée à une fragilité des capillaires. Bien sûr, l'âge et le relâchement des tissus cutanés qui sont particulièrement minces au niveau du contour des yeux, jouent leur rôle aussi.

Bien que souvent négligée, la qualité de la circulation lymphatique est un des éléments majeurs qui permet à la peau de garder toutes ses qualités esthétiques et physiologiques (par exemple Lubach et al; (1996) *Br. J. Dermatol.* 135:733-737; Brand & Braathen (1996) *Dermatology* 196:283-288). Dans l'organisme, le système lymphatique joue de multiples rôles complexes qui couvrent des domaines comme la nutrition ou l'immunologie.

En ce qui concerne cette demande de brevet, comme approche physiologique théorique, on peut considérer schématiquement que le système lymphatique est un système de drainage qui régule les différents liquides physiologiques en collectant les excès de liquide extracellulaire et

son contenu pour en favoriser le retour dans la circulation sanguine (environ 3 litres par jour).

Il se compose de trois éléments distincts : les capillaires situés dans les espaces extracellulaires, les ganglions et les vaisseaux.

5 C'est au niveau des capillaires que se fait la collecte des liquides extracellulaires. La paroi de ces capillaires est faite de cellules endothéliales qui se recouvrent mutuellement. Sous la pression du liquide extracellulaire, ces cellules qui se chevauchent basculent légèrement vers l'intérieur, à la manière de portes tournantes qui ne fonctionneraient que
10 dans un sens. Le liquide qui pénètre dans le capillaire ne peut en ressortir. Ensuite, une succession de valves tout au long du système lymphatique empêche le reflux de la lymphe vers les capillaires. La lymphe est un liquide clair, dont la composition est proche de celle du sang à l'exception des globules rouges, qui transporte des lymphocytes, des nutriments, des hormones et des métabolites. La lymphe n'est pas pompée comme le sang
15 mais elle circule dans le système lymphatique grâce à la compression des vaisseaux lymphatiques par les muscles qui l'entourent. La régulation de la circulation lymphatique est sous la dépendance de nombreux neuromédiateurs par le biais de récepteurs spécifiques, dont la bradykinine, qui agissent soit sur la fréquence soit sur l'intensité des
20 *contractions* qui font progresser la lymphe par *péristaltisme* dans le système lymphatique. Il est donc possible de corriger pharmacologiquement les dysfonctionnements (fréquence et/ou intensité) de ce péristaltisme lymphatique (par exemple Yokoyama et Benoit (1996) *Am. J. Physiol.* 270:G752-756).

25 De nombreuses compositions cosmétiques destinées à améliorer l'aspect de la peau du visage ont été proposées à ce jour. Les produits hydratants, les crèmes anti-rides, les lotions calmantes aux effets anti-irritants en font partie. A notre connaissance, aucune n'a adressé le problème des

« poches sous les yeux » de façon systématique et concertée, agissant à plusieurs niveaux des causes et symptômes à la fois.

La présente invention vise à résoudre le problème esthétique posé par ces « poches » en s'attaquant à la fois aux problèmes de rétention d'eau, d'inflammation, de fragilité vasculaire et du relâchement des tissus cutanés par une combinaison synergique de trois catégories de substances actives, à savoir les hespéridines, les peptides inhibiteurs de l'enzyme convertissant l'angiotensine I en angiotensine II et les peptides immunomodulateurs, fragments d'immunoglobulines.

Ainsi, conformément à l'un des objets de la présente invention, il est maintenant proposé de nouvelles compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques, en particulier de soins de la peau du visage, qui sont essentiellement caractérisées par le fait qu'elles comprennent, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins deux, préférentiellement trois des substances actives choisies parmi

- a) l'hespéridine ou les dérivés de l'hespéridine,
- b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E (angiotensine converting enzyme EC 3.4.15.1), en particulier choisis parmi ceux possédant la séquence H-Val-Trp-OR₁, H-Val-Tyr-OR₁, H-His-Tyr-OR₁, H-Arg-Phe-OR₁, H-Tyr-Trp-OR₁, avec R₁ = H ou une chaîne alkyle de C₁ à C₂₄, préférentiellement soit C₁ à C₃, soit C₁₄ à C₁₈ ou R₁ = NR₂R₃ avec R₂R₃ étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone et
- c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où "n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.

La présente invention a également pour objet l'utilisation de telles compositions comme, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques destinées aux soins du visage, en particulier le traitement des poches et cernes sous les yeux.

Un autre objet encore de la présente invention réside dans un procédé de traitement cosmétique de la peau du visage, en particulier des poches et cernes sous les yeux, qui consiste essentiellement à appliquer sur les zones concernées une quantité efficace d'une composition conforme à l'invention. D'autres caractéristiques, aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture de la description détaillée qui va suivre.

Description détaillée de l'invention :

L'hespéridine et ses dérivés, en particulier la hespéridine méthyle chalcone, sont des substances naturelles, ou modifiées synthétiquement à partir de la substance naturelle, et connues pour leur activité vitamine P. Le brevet FR 2183612 décrit leur utilisation pour le traitement de la fragilité capillaire. L'hespéridine méthyle chalcone est couramment employée dans des produits pharmaceutiques comme vasodilatateur et modificateur de la perméabilité capillaire.

Comme indiqué plus haut, le drainage lymphatique est sous la dépendance de certains neuromédiateurs, dont la bradykinine, un nonapeptide circulant qui stimule l'évacuation lymphatique par l'activation des muscles entourant le réseau des vaisseaux. Le taux de bradykinine circulante est modulé par une enzyme, appelée « angiotensine converting enzyme » ou A.C.E. (EC 3.4.15.1) qui dégrade la bradykinine rapidement. Certains dipeptides, dont le dipeptide Val-Trp sont connus pour leur capacité d'inhiber cette enzyme de conversion (Dobbins D.E. et al (1990) *Microcirc Endothelium Lymphatics* 6:409-425). Ils sont donc capables d'améliorer le drainage lymphatique par l'augmentation de la circulation de

la lymphe, via la régulation du taux de bradykinine circulant, influençant ainsi le péristaltisme lymphatique, dont l'effet aboutit à une peau lavée de l'intérieur des liquides et catabolites néfastes.

L'utilisation de ces dipeptides, en particulier de Val-Trp conduit à un autre effet bénéfique dans ce contexte. Nous avons dit que l'apparition des « poches » est aussi liée à des phénomènes de rétention d'eau, d'œdème local. Il est connu que le peptide angiotensine II (issu de la conversion de l'angiotensine I par l'enzyme A.C.E. citée) est un agent vasoconstricteur puissant, qui augmente en même temps la soif et le phénomène de rétention d'eau générale dans les vaisseaux. L'inhibition de l'A.C.E. par les dipeptides diminuera donc le taux circulant de l'angiotensine II (seule forme active) en même temps qu'elle augmente le taux de bradykinine. Le peptide Val-Trp agit donc contre la rétention d'eau, l'imbalance sodique (également impliquée dans l'apparition des « poches ») et la formation locale des oedèmes associés.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine connus ne peuvent pas tous être utilisés en cosmétique pour différentes raisons : tolérance ou toxicité, législation, compatibilité galénique, biodisponibilité. Il est donc évident que quelques modifications chimiques (hydrophile ou lyophilisation pour augmenter la solubilité ou la capacité de pénétration cutanée) peuvent être apportées aux molécules, pour autant qu'elles gardent leur activité initiale d'inhibition de l'enzyme de conversion.

Dans les cas particulier des dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. caractérisés par la structure $H-X-Y-OH$, avec $X=Val, His, Trp, Arg$ ou Tyr , et $Y=Tyr, Phe$ ou Trp , il est possible d'estérifier le groupe carboxyle avec un alcool, linéaire ou branché, hydroxylé ou non, conduisant aux composés $H-X-Y-OR_1$, soit par amidation avec une amine conduisant aux composés $H-Val-Trp-ONR_2R_3$, avec R_1 =une chaîne alkyle de C_1 à C_{24} , préférentiellement soit C_1 à C_3 , soit C_{14} à C_{18} et avec R_2R_3 étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone, sans que ces

modifications changent en quoi que soit leur activité sur l'enzyme de conversion.

En troisième lieu, le peptide Gly-Gln-Pro-Arg et ses dérivés sont connus (PCT/FR00/00031) pour leur activité anti-inflammatoire, en particulier quant à leur pouvoir d'inhiber la sécrétion de l'interleukine 6 (IL6) dans les cellules de la peau. Au cours des recherches de la présente invention, il a été découvert que ce peptide, en particulier sa forme dérivée Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg, possède des activités cosmétiques insoupçonnées, à savoir un effet raffermissant et restructurant de la peau du cou et du visage. Par son effet restructurant, il contribue également à une meilleure hydratation du tégument.

Ainsi l'objet de la présente demande est la découverte que l'utilisation cosmétique, à savoir par voie topique, et conjointe d'au moins deux, préférentiellement des trois composés d'activité complémentaire décrits, à savoir

- a) l'hespéridine ou les dérivés de l'hespéridine,
- b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E (angiotensine converting enzyme EC 3.4.15.1), en particulier choisis parmi ceux possédant la séquence H-Val-Trp-OR₁, H-Val-Tyr-OR₁, H-His-Tyr-OR₁, H-Arg-Phe-OR₁, H-Tyr-Trp-OR₁, avec R₁ = H ou une chaîne alkyle de C₁ à C₂₄, préférentiellement soit C₁ à C₃, soit C₁₄ à C₁₈ ou R₁ = NR₂R₃ avec R₂R₃ étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone et
- c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où "n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.

permet de réduire de façon significative les symptômes appelés « poches et/ou cernes sous les yeux » . Il suffit pour cela d'incorporer les composés actifs à des concentrations suffisantes et efficaces dans des compositions cosmétique ou dermopharmaceutiques acceptables et d'en appliquer une quantité suffisante et efficace sur les parties du visage concernées, pendant une période allant de 2 semaines à 2 mois ou plus.

L'hespéridine ou ses dérivés peuvent être obtenus par extraction végétale à partir de nombreuses plantes (*citrus spp.*, *ruscus spp.* et d'autres). Une forme particulièrement préférée pour la réalisation de l'invention est la hespéridine méthyle chalcone, également désigné par trimethylhespéridine chalcone. Elle est habituellement obtenue par alkylolation de l'hespéridine naturelle en utilisant le dimethylsulfate en milieu alcalin (I. Sakieki, *Nippon Kagaku Zasshi* **79**, 1958, 733), mais d'autres méthodes peuvent être employées par l'homme de l'art. Sont également inclus dans la présente demande d'autres dérivés alkyles de l'hespéridine naturelle ou synthétique.

L'hespéridine ou ses dérivés sont utilisés dans les composées cosmétiques conformes à l'invention à des concentrations variant entre 0.001% (p/p) et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.01% (p/p) et 10% (p/p), plus particulièrement entre 0.05% (p/p) et 1% (p/p).

Les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. H-X-Y-OH avec X=Val, His, Trp, Arg ou Tyr, et Y=Tyr, Phe ou Trp peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique (en phase hétérogène ou en phase homogène), soit par synthèse enzymatique (Kullman et al., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234) à partir des acides aminés constitutifs ou de leurs dérivés.

Pour améliorer la bio-disponibilité et le passage cutané des ces dipeptides on peut augmenter leur lipophilie soit par l'estérification du groupe carboxyle avec un alcool, linéaire ou branché, hydroxylée ou non,

conduisant aux composés $H-X-Y-OR_1$, soit par amidation avec une amine conduisant aux composés $H-X-Y-ONR_2R_3$, avec R_1 =une chaîne alkyle de C_1 à C_{24} , préférentiellement soit C_1 à C_3 , soit C_{14} à C_{18} et avec R_2R_3 étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone.

Les dipeptides peuvent être obtenus également par fermentation d'une souche de bactéries, modifiées ou non par génie génétique, pour produire les séquences recherchées ou leurs différents fragments.

Enfin, les dipeptides peuvent être obtenus par extraction de protéines d'origine animale ou végétale, préférentiellement végétale (dont le blé et le riz où sa présence a été démontrée - Saito~1993), susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure, suivie d'une hydrolyse contrôlée, enzymatique ou non, qui libère le fragment peptidique de séquence Val-Trp dans les plantes qui sont susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure. L'hydrolyse ménagée permet de dégager ces fragments peptidiques.

Pour réaliser l'invention, il est possible, mais non nécessaire, d'extraire soit les protéines concernées d'abord et de les hydrolyser ensuite, soit d'effectuer l'hydrolyse d'abord sur un extrait brut et de purifier les fragments peptidiques ensuite. On peut également utiliser l'hydrolysats sans en extraire les fragments peptidiques en question, en s'assurant toutefois d'avoir arrêté la réaction enzymatique d'hydrolyse à temps et de doser la présence des peptides en question par des moyens analytiques appropriés (traçage par radioactivité, immunofluorescence ou immunoprécipitation avec des anticorps spécifiques, etc.).

D'autres procédés plus simples ou plus complexes, conduisant à des produits moins chers ou plus purs sont facilement envisageables par l'homme de l'art connaissant le métier d'extraction et de purification des protéines et peptides.

Les peptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. ou leurs dérivés décrits ci-haut sont employés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention

à des concentrations qui peuvent varier entre 0.0001% (p/p) et 1% (p/p),
préférentiellement entre 0.001% (p/p) et 0.05% (p/p).

La troisième composante de l'invention est constituée par un ou plusieurs
peptides de séquence



où $(AA)_n$ est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé
ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, et où "n" est
compris entre 1 et 3 et $R_2 = H$ ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée
entre C_2 et C_{22} . Préférentiellement, la chaîne $(AA)_n$ est constituée de
Glycyl-Glutaminy (H-Gly-Gln-O-) et R_2 est une chaîne alcoyle de longueur
carbonée entre C_2 et C_{22} , en particulier la chaîne palmitoyle (C_{16}).

Ces peptides sont utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à
l'invention à des concentrations qui peuvent varier entre 0.0001% (p/p) et
1% (p/p), préférentiellement entre 0.001% (p/p) et 0.05% (p/p).

Selon un mode de réalisation particulier de l'invention, les compositions
cosmétiques contiennent l'hespéridine méthyle chalcone à des
concentrations entre 0.05 et 1.0% (p/p), le peptide synthétique H-Val-Trp-
 OR_1 avec $R_1 = H$ ou CH_3 ou $-NH_2$ à des concentrations variant entre 0.001
et 0.01% (p/p) et le peptide $R_2\text{-Gly-Gln-Pro-Arg-OH}$ avec $R_2 = H$ ou alcoyle
de longueur carbonée entre C_2 et C_{18} .

Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes
émollientes, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des
cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de
fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes anti-solaires, des lotions,
des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousses
de rasage, des lotions après-rasage, des shampoings, des rouges à
lèvres, des mascaras ou des vernis à ongles.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de
bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures,
ou de produits de maquillage pour les yeux ou des fards et fonds de teint
pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous la forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de corps gras d'extraction ou de synthèse, avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras. La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60% du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à 85% du poids total de l'émulsion. La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20%, et de préférence entre 2 et 12% du poids total de l'émulsion. Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléocalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau ; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensioactif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les solvants organiques ou hydroglycoliques, y compris le MP-diol et les polyglycérines, les corps gras d'extraction ou de synthèse, les épaississants ioniques ou non ioniques, les adoucissants, opacifiants, stabilisants, émoullients, les silicones, α - ou β -hydroxyacides, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, les polymères gélifiants et viscosants, les tensioactifs et émulsifiants, les autres principes actifs hydro- ou liposolubles, les extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, les antioxydants.

Les mono-ou poly-alcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène-glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de requin, de

phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de bœuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre, de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germes de blé, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acide en C_{12} à C_{22} saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C_8 à C_{22} , linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C_{10} - C_{22} .

On peut également citer comme corps gras; la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acetylée, les huiles de silicone.

Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique, et les alcools de GUERBET comme le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol. A titre d'émulsionnants, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylique et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en C_{12} - C_{18} comportant de 2 à 10 moles de glycérol. Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés de d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

La composition selon l'invention peut également contenir des adjuvants habituellement utilisés en cosmétique ou en dermatologie et notamment des produits hydratants, des adoucissants, des produits pour le traitement

d'affections cutanées, des filtres solaires, des germicides, des colorants, des conservateurs, des parfums et des propulseurs.

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de lécithine dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérules lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée. On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérois tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestérylsulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'ainoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO 92/08685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylique, hexadécylique, isostéarylique, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tel que ceux décrits dans les brevets français n°1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les

glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tel que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

5 Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles peuvent être dissoutes de façon homogène ou elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules. Les substances hydrosolubles ayant une activité
10 cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels
15 que l'aldéhyde tartique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants
20 hydrosolubles ; des agents antipelliculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes, telles
25 que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles peuvent se trouver incorporées dans les feuillettes des vésicules. Elles peuvent être choisies
30 dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols,

les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

5 Les trois composants a) à c) objets de la présente demande (hespéridines, peptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. et H-(AA)n-Pro-Arg-OH) peuvent être utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention soit en ajout individuel, soit en tant que pré-mélange dans un excipient convenable, et utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, 10 de pâte ou de poudre. Ils peuvent individuellement ou ensemble être véhiculés par des vecteurs cosmétiques tels que les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, les macro-, micro- ou nanoparticules ou microéponges. Ils peuvent être également adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres 15 supports minéraux.

Ils peuvent être utilisés dans une forme quelconque, ou sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, pour le traitement des textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux 20 susceptible d'être utilisé pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit destinés à être en contact avec la peau tel que les collants, sous-vêtements, mouchoirs, lingettes, pour exercer leur effet cosmétique via ce contact textile/peau et permettre une délivrance topique continue.

A titre d'exemple illustrant l'invention, on cite quelques formules cosmétiques représentatives mais non limitatives de l'invention: 25

Exemple n° 1: Gel

g/100g

Carbomer

0,3

Propylène glycol

2,0

	Glycérine	1,0
	Vaseline blanche	1,5
	Cylomethicone	6,0
	Crodacol C90	0,5
5	Lubrajel ^R MS	10
	Triéthanolamine	0,3
	H-Val-Trp-OH	0,005
	Hespéridine Méthyle Chalcone	0.250
	Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg-OH	0.0015
10	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

Ce gel obtenu de façon extemporanée, peut être utilisé en application quotidienne sur la peau du visage, en particulier autour des yeux pour diminuer les infiltrations œdémateuses.

15

	Exemple n°2: <u>Crème</u>	<u>g/100g</u>
	Volpo S2	2.4
20	Volpo S20	2.6
	Prostéaryl 15	8.0
	Cire d'abeille	0.5
	Stéaroxy diméthicone	3.0
	Propylène glycol	3.0
25	Carbomer	0.25
	Triéthanolamine	0.25

H-Val-Trp-OEt	0,01
Hespéridine	0.050
Ala-Gln-Pro-Arg-OH	0.0005
Eau, conservateurs, parfums	qsp 100 g

Cette émulsion est utilisée pour hydrater, restructurer et calmer la peau du visage, en particulier sur les zones à peau fragile.

Les activités décrites au début de cette demande sont illustrées par les exemples suivants.

Exemple n° 3: Activité du dipeptide Val-Trp pour inhiber l'A.C.E.

Le test est dérivé de la méthode Sigma Diagnostics N°305-UV.

L'enzyme de conversion (EC 3.4.15.1) décompose le tripeptide synthétique FAPGG en FAP + glycylglycine. La mesure de la variation de densité optique (Δ D.O.), à 340 nm est directement proportionnelle à la disparition du FAPGG, ce qui permet de quantifier l'activité de l'enzyme de conversion.

La recherche d'un effet inhibiteur d'une molécule se réalise alors selon le même principe, mais en présence de différentes concentrations des molécules à tester.

Le tableau suivant montre les résultats (moyenne, écart-type) obtenus après cinq essais différents:

Peptide testé	Concentration	Δ D.O.	Ecart type	Inhibition
Aucun	-	0,110	0.008	
H-Val-Trp	10 ppm	0,080	0,010	27,3 %
N-Palmitoyl-Val-Trp	10 ppm	0,112	0,012	0%
H-Val-Trp-OMe	10 ppm	0,076	0,013	30.9 %
H-Val-Trp	50 ppm	0,018	0,008	83.4 %
N-Palmitoyl-Val-Trp	50 ppm	0,0107	0,009	2.7 %

H-Val-Trp-OMe	50 ppm	0,0106	0,010	90.2 %
---------------	--------	--------	-------	--------

Ces résultats démontrent l'activité inhibitrice du peptide, la perte de cette activité quand on modifie sa structure chimique sur la partie N-terminale et son activité maintenue quand on l'estérifie.

Exemple n° 4 : Activité anti-inflammatoire du peptide Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg-OH (Pal-GQPR) : Régulation du taux d'IL-6

Des fibroblastes et des kératinocytes humains normaux sont mis en culture dans un milieu classique, en l'absence ou en présence de différentes concentrations (10 à 45 ppm) du peptide Pal-GQPR. Après 24 heures, les cellules sont rincées dans le même milieu mais en l'absence de Pal-GQPR, puis, après avoir subi une irradiation de 35 mJ.cm^{-2} , ces mêmes cellules sont remises en culture pour 48 heures, en présence ou en l'absence du Pal-GQPR, aux mêmes concentrations que celles de la période de culture initiale. Le dosage de l'IL-6 cellulaire est alors réalisé au moyen d'un kit Elisa standard.

Les deux tableaux suivants indiquent les résultats observés sur 5 expérimentations différentes réalisées avec le peptide mentionné en tête du tableau, les résultats (moyennes, σ) étant exprimés en $\text{pg.ml}^{-1} \cdot 20.000 \text{ cellules}^{-1}$.

Table – 1

N-Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg (ppm)		0	10	15	30	45
Fibroblastes	<i>Non irradiés</i>	23,1	22,2	18,4	18,0	17,0
		$\pm 5,0$	$\pm 3,8$	$\pm 2,5$	$\pm 0,2$	$\pm 2,2$
	<i>Irradiés</i>	108,1	94,7	75,5	71,8	56,2
		$\pm 25,0$	$\pm 11,2$	$\pm 3,2$	$\pm 10,0$	$\pm 8,0$
Kératinocytes	<i>Non irradiés</i>	0,071	0,055	0,053	0,038	0,036
		$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$	$\pm 0,01$
	<i>Irradiés</i>	0,752	0,519	0,490	0,376	0,325
		$\pm 0,01$	$\pm 0,15$	$\pm 0,24$	$\pm 0,09$	$\pm 0,05$

Dans les conditions « témoin » (absence de peptide au cours de l'expérimentation), les données de la littérature sont donc confirmées en ce qui concerne la surproduction d'IL-6 par des cellules exposées aux UV puisque l'on observe sur les fibroblastes et sur les kératinocytes, des augmentations du taux basal de respectivement 368 % (108,1 vs 23,1) et 959 % (0,752 vs 0,071).

A partir de ces données, il est évident que le peptide Pal-GQPR présente deux activités importantes, et ceci sur les deux types de cellules testées:

- Diminution du taux basal d'IL-6: Toutes les concentrations testées produisent une diminution du taux basal d'IL-6 avec, par exemple, une activité maximale pour la concentration maximale testée, égale à 26,4% sur les fibroblastes et 49,2 % sur les kératinocytes.
- Diminution de la surproduction d'IL-6 lors d'une irradiation par les UV: Toutes les concentrations testées produisent une diminution du taux observé dans les cellules non traitées, par exemple, avec une activité maximale pour la concentration maximale testée, égale à - 48,0 % sur les fibroblastes et - 56,8 % sur les kératinocytes.

Enfin, il est important de noter que les effets décrits ci-dessus sont parfaitement dépendants de la concentration de produit utilisé, ce qui renforce la notion de spécificité de l'action du peptide.

Parallèlement, pour s'assurer que la diminution des concentrations observées n'était pas due à une mortalité induite par le peptide lui-même, la viabilité des cellules a été vérifiée au moyen du test classique au MTT. Les résultats ont prouvé qu'à la concentration maximale testée (45 ppm), le peptide testé ne présentait aucune cytotoxicité sur le système étudié. Le même type de résultats a été obtenu avec les autres séquences testées dans les mêmes conditions.

Exemple n° 5 : Activité anti-poches

21 personnes (âge moyen 51 ans) participent à un test d'utilisation d'une crème contenant les trois composantes actives objets de la demande :

La formule suivante a été testée :

Composant	% (p/p)
Eau	qsp 100
Carbomer Ultrez 10	0.20
Glycérine	5.00
Hydroxypropylcellulose	0.20
Pemulen TR2 (Goodrich)	0.20
Crodamol CAP (Croda)	6.00
Polysorbate 20	0.50
Hespéridine méthyle chalcone	0.15
H-Val-Trp-OH	0.003
Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg-OH	0.001
Parfum, conservateurs	qsp

Les « poches » sous les yeux sont évalués par auto-évaluation/questionnaire et par la technique de « projection de franges d'interférence » qui permet de mesurer les variations de la surface du visage avec une précision de 1/100 mm. Le produit est appliqué pendant 56 jours sur les zones concernées, 2 fois par jour. Les mesures

sont faites à J0 et J56 . En résumé, il résulte de l'étude une diminution mesurable des « poches » qui peut atteindre 1 mm en profondeur. Par ailleurs, une majorité des panélistes confirme l'effet « anti-poches » dans le questionnaire d'auto évaluation.

Revendications

1. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour usage topique, en particulier pour le traitement des « poches » sous les yeux, caractérisées en ce qu'elles contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, une combinaison d'au moins deux, préférentiellement des trois de composants à choisir parmi:
 - a) l'hespéridine ou les dérivés de l'hespéridine,
 - b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E (angiotensine converting enzyme EC 3.4.15.1), en particulier choisis parmi ceux possédant la séquence H-Val-Trp-OR₁, H-Val-Tyr-OR₁, H-His-Tyr-OR₁, H-Arg-Phe-OR₁, H-Tyr-Trp-OR₁, avec R₁ = H ou une chaîne alkyle de C₁ à C₂₄, préférentiellement soit C₁ à C₃, soit C₁₄ à C₁₈ ou R₁ = NR₂R₃ avec R₂R₃ étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone et
 - c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où "n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.
2. Compositions cosmétiques selon la revendication n°1 caractérisées en ce que le dérivé de l'hespéridine est le hespéridine méthyle chalcone.
3. Compositions cosmétiques selon les revendications n° 1 ou 2 caractérisées en ce que le dipeptide est le H-Val-Trp-OH
4. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées en ce que le dipeptide est obtenu par synthèse chimique, par voie enzymatique, par fermentation ou par extraction de protéines d'origine végétale.

5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisées en ce que l'oligopeptide est le H-Gly-Gln-Pro-Arg-OH ou le Palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg-OH.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisées en ce que l'hespéridine ou les dérivés de l'hespéridine sont utilisés à des concentrations variant entre 0.001% (p/p) et 50% (p/p), préférentiellement entre 0.01% (p/p) et 10% (p/p), plus particulièrement entre 0.05% (p/p) et 1% (p/p).
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisées en ce que les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E., en particulier H-Val-Trp-OH ou les dérivés de H-Val-Trp-OH sont utilisés à des concentrations variant entre 0.0001% (p/p) et 1% (p/p), préférentiellement entre 0.001% (p/p) et 0.05% (p/p).
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisées en ce que l'oligopeptide correspondant à la séquence $R_2-(AA)_n$ -Pro-Arg-OH est utilisé à des concentrations variant entre 0.0001% (p/p) et 1% (p/p), préférentiellement entre 0.001% (p/p) et 0.05% (p/p).
9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 caractérisées en ce que les composants nommés a) à c) de la revendication 1 sont utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre, individuellement ou en pré-mélange ou sont véhiculés individuellement ou en pré-mélange par des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, des macro-, micro- ou nanoparticules, ou les microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 caractérisées en ce que les composants nommés a) à c) de la revendication 1 sont utilisés individuellement ou en pré-mélange dans toute forme galénique à savoir lotions, laits ou crèmes émollients, laits ou crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, crèmes, lotions ou laits démaquillants, bases de fond de teint, lotions, laits ou crèmes anti-solaires, lotions, laits ou crèmes de bronzage artificiel, crèmes ou mousses de rasage, lotions après-rasage, shampoings, rouges à lèvres, mascaras ou vernis à ongles.

11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisées en ce qu'elles contiennent outre les composants nommés a) à c) de la revendication 1 au moins un, préférentiellement plusieurs autres ingrédients habituellement utilisés en cosmétique dans un mélange cosmétiquement acceptable choisis parmi les catégories suivantes : solvants organiques ou hydroglycoliques, corps gras d'extraction ou de synthèse, épaississants ioniques ou non ioniques, adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, silicones, α -hydroxyacides, agents anti-mousse, agents hydratants, vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, autres principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.

12. Utilisation des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 11 comme, ou pour la fabrication de, compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour le traitement de la peau du visage, en particulier des « poches » sous les yeux.

13. Utilisation des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 13 sous une forme liée ou incorporée

ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tout matériaux susceptibles d'être utilisé pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou de des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 août 2003 (21.08.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/068141 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61K 7/48

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/000441

(22) Date de dépôt international :
10 février 2003 (10.02.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/01967 15 février 2002 (15.02.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SE-
DERMA [FR/FR]; 29 rue du Chemin Vert - BP 33,
F-78612 Le Perray-en-Yvelines CEDEX (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LINTNER,
Karl [FR/FR]; 69 rue de l'Assomption, F-75016 Paris
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 15 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: COSMETIC OR DERMOPHARMACEUTICAL COMPOSITIONS WHICH ARE USED TO REDUCE BAGS AND
CIRCLES UNDER THE EYES

(54) Titre : COMPOSITIONS COSMETIQUES OU DERMOPHARMACEUTIQUES POUR DIMINUER LES POCHE ET
CERNES SOUS LES YEUX.

(57) Abstract: The invention relates to novel cosmetic or dermopharmaceutical compositions for topical use which are used to prevent the symptoms of cutaneous slackening and, more specifically, to treat the visible signs of ageing and fatigue, such as bags and circles under the eyes. The inventive compositions comprise, in a cosmetically-acceptable medium, a combination of at least two, and preferably three, components selected from: a) hesperidin or the derivatives thereof; b) A.C.E. enzyme inhibitor dipeptides; and c) oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH, wherein (AA)_n is a peptidic chain and (AA) is any amino acid or any derivative of any amino acid, n is included between 1 and 3, and R₂ = H or an alkyl chain having a carbon length of between C₂ and C₂₂.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouvelles compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à usage topique pour prévenir les symptômes du relâchement cutané, plus particulièrement destinées au traitement des signes visibles du vieillissement et de la fatigue, notamment les "poches" et "cernes" sous les yeux, qui contiennent, dans un support cosmétiquement acceptable, une combinaison d'au moins deux, préférentiellement des trois de composants choisis parmi a) l'héspéridine ou les dérivés de l'héspéridine, b) les dipeptides inhibiteurs de l'enzyme A.C.E. et c) les oligopeptides R₂-(AA)_n-Pro-Arg-OH où (AA)_n est une chaîne peptidique avec (AA) un quelconque acide aminé ou un dérivé quelconque d'un acide aminé quelconque, où "n" est compris entre 1 et 3 et R₂ = H ou une chaîne alcoyle de longueur carbonée entre C₂ et C₂₂.

WO 2003/068141 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/00441

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 200064 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-658372 XP002216648 & JP 2000 219639 A (TOYO YAKUHHN KOGYO KK) , 8 August 2000 (2000-08-08). abstract ---	1-13
A	WO 01 64178 A (SEDERMA SA) 7 September 2001 (2001-09-07) abstract ---	1-13
A	WO 00 43417 A (SEDERMA SA) 27 July 2000 (2000-07-27) cited in the application abstract -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2003

Date of mailing of the international search report

11/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Molina de Alba, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 03/00441

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2000219639	A	08-08-2000	NONE	
WO 0164178	A	07-09-2001	FR 2805744 A1 AU 3569901 A WO 0164178 A1	07-09-2001 12-09-2001 07-09-2001
WO 0043417	A	27-07-2000	FR 2788777 A1 AU 3051700 A WO 0043417 A1	28-07-2000 07-08-2000 27-07-2000

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/00441

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K A61Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 200064 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B05, AN 2000-658372 XP002216648 & JP 2000 219639 A (TOYO YAKUHHIN KOGYO KK) , 8 août 2000 (2000-08-08) abrégé</p>	1-13
A	<p>WO 01 64178 A (SEDERMA SA) 7 septembre 2001 (2001-09-07) abrégé</p>	1-13
A	<p>WO 00 43417 A (SEDERMA SA) 27 juillet 2000 (2000-07-27) cité dans la demande abrégé</p>	1-13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 août 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/08/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Molina de Alba, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 03/00441

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
JP 2000219639	A	08-08-2000	AUCUN	
WO 0164178	A	07-09-2001	FR 2805744 A1	07-09-2001
			AU 3569901 A	12-09-2001
			WO 0164178 A1	07-09-2001
WO 0043417	A	27-07-2000	FR 2788777 A1	28-07-2000
			AU 3051700 A	07-08-2000
			WO 0043417 A1	27-07-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)